Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. E. Kern

Enzymatische Nekrolyse drittgradiger Verbrennungen an Ratten mit Bromelain: Einfluß von Salbenkonzentration und Therapiebeginn

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ulrich Schmelzer
aus Lübeck

Würzburg, den 6.11.1979

1980

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. E. Kern

Enzymatische Nekrolyse drittgradiger Verbrennungen an Ratten mit Bromelain: Einfluß von Salbenkonzentration und Therapiebeginn

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ulrich Schmelzer
aus Lübeck

Würzburg, den 6.11.1979

Referent: Priv. Doz. Dr. P. Klaue

Korreferent: Prof. Dr. E. Kern

Dekan: Prof. Dr. K.H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 31.1.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern und meiner Frau Jitka

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	
	1. Lokalbehandlung drittgradiger Verbrennungen	1
	2. Bromelain	3
	3. Problemstellung	6
II.	EIGENE VERSUCHE	
	1. Material und Methode	7
	2. Ergebnisse	12
	3. Zusammenfassung der Ergebnisse	24
III.	DISKUSSION	26
IV.	ZUSAMMENFASSUNG	32
V.	LITERATURVERZEICHNIS	34

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0069

I. EINLEITUNG

1. Lokalbehandlung drittgradiger Verbrennungen

Die Lokalbehandlung subdermaler Verbrennungen ist immer noch ein unbefriedigend gelöstes Problem. Trotz der Erfolge, die in den letzten Jahren auf den Gebieten der Schocktherapie, Intensivpflege und Beherrschung von Infektionen zu großen Fortschritten führten, sind lange Krankenhausaufenthalte und eine unverändert hohe Mortalitätsrate zu beklagen.

Hauptursache - nach Überwindung der Schockphase - ist die irreparabel zerstörte Verbrennungsnekrose und daraus resultierende Komplikationen (2, 31, 32). Die mit der thermischen Schädigung einhergehende Koagulationsnekrose bewirkt eine Zerstörung der Enzyme. Sie zeigt folglich keinerlei Selbstauflösung und führt daher zu lange Zeit am Körper verbleibenden Nekrosen. Sie sind Ausgangspunkt für weitgehend therapieresistente Bakteriämien. - Meist Befall durch den ubiquitär vorkommenden Pseudomonas aeruginosa Keim oder Pilze -. Diese Bakteriämien sind nur möglich infolge einer toxisch bedingten Verminderung der körpereigenen Infektionsresistenz durch die von Schoenberger et al. als Lipid-Proteinkomplexe beschriebenen Verbrennungstoxine (31, 32). Das als "Verbrennungskrankheit" bezeichnete Stadium führt deswegen trotz aller Anstrengungen bei einem hohen Prozentsatz der Kranken zum letalen Ausgang.

Weiterhin konnten Groves und Lawrence nachweisen, daß der Gewebetod in der ersten Woche der Verbrennung, bedingt durch Entzündung, Gefäßthrombosierung und Ödem, immer mehr auf Kosten vitaler und erhaltungsfähiger Koriumanteile fortschreitet (10). Es entsteht eine avasculäre Barriere, die weder von humoralen noch von cellulären Abwehrstoffen überwunden werden kann; der Verbrennungsschorf bleibt also als gefährliche Infektionsquelle erhalten, selbst wenn der Blutstrom erfolgreich

sterilisiert wird (15).

Das frühzeitige Debridement (12) des zugrunde gegangenen Gewebes ist daher eine der wichtigsten Voraussetzungen für eine rasche Heilung (9). Dies bestätigt z.B. eine Arbeit von Artz und Moncrief (3). Sie erreichten bei drittgradig verbrannten Patienten durch schnelles Abtragen der Nekrosen und anschliessende Deckung der Wunden eine deutliche Senkung der Letalität und eine Beschleunigung der Rekonvaleszens.

Ein Problem der frühen Wundreinigung ist, die je nach Intensität und Dauer der Hitzeeinwirkung unterschiedliche, äußerlich schwer beurteilbare Tiefe der Gewebsschädigung. Bei der vielfach empfohlenen tangentialen (2) wie bei der herkömmlichen chirurgischen Exzision ist die Schonung des vitalen Gewebes sehr schwierig. Weiterhin ist ein solches Vorgehen für den bereits erheblich vorgeschädigten Patienten ein beachtlicher Eingriff, der mit einer hohen Letalität belastet ist.

Aus diesen Gründen wurden in jüngster Zeit wieder die Möglichkeiten einer fermentativen Nekroseabdauung - chemisches Debridement - erprobt. Angestrebt wird eine rasche, weniger belastende und selektive Wundreinigung, d.h. ohne zusätzliches Trauma und unter Schonung des gesunden regenerationsfähigen Gewebes (12).

Die Zahl der pflanzlich und bakteriell gewonnenen proteolytischen Enzyme, die zur lokalen Behandlung der Verbrennungswunden mehr oder minder erfolgreich untersucht wurden, ist sehr groß. 1943 berichteten z.B. Beard et al. über Versuche mit Papain (6). Connell und Rousselot beschrieben Versuche mit fünf verschiedenen proteolytischen Enzymen (8). Altemeier und Howes untersuchten die Wirkung verschiedener Extrakte aus Clostridium histolyticum mit der in ihnen enthaltenen spezifisch wirkenden Kollagenase (1, 11). Die meisten der be-

schriebenen Enzyme waren allerdings zur klinischen Behandlung der subdermalen Verbrennungen unbrauchbar, da sie entweder gesundes Gewebe schädigten, nur sehr langsam wirkten oder das Auftreten einer Sepsis (12) verursachten.

Vermehrtes Interesse am chemischen Debridement erweckten in den letzten Jahren nun wieder die Möglichkeiten des Bromelains: 1964 beschrieb Klein (13) die eindrucksvolle Beschleunigung des Debridements durch das aus den Stengeln der Ananas gewonnene proteolytische Enzym Bromelain. Seine Erfolge wurden von Levenson (17) und Levine (18, 19) bestätigt. Sie berichteten, daß das Bromelain die Nekrosen subdermaler Verbrennungen wesentlich schneller abdaute, als alle anderen von ihnen untersuchten Enzyme. So erzielten sie beim drittgradig verbrannten Schwein durch einmalige Applikation einer 50 %igen Bromelainlösung innerhalb weniger Stunden eine vollständige enzymatische Wundreinigung, ohne zur Regeneration fähige Epidermisanteile zu zerstören.

Die Versuche von Klein, Levenson und Levine lassen vermuten, daß das chemische Debridement subdermaler Verbrennungen durch Bromelain, mit dem Ziel einer raschen und schonenden enzymatischen Wundreinigung, erfolgreich durchführbar ist und bei einer klinischen Anwendung die Behandlung schwer verbrannter Patienten deutlich verbessern könnte.

2. Bromelain

a) Nomenklatur

Das Bromelain, ein Gemisch eng verwandter, äußerst wirksamer proteolytischer Enzyme, wird aus der zur Familie der Liliiflorae gehörenden Bromeliaceae, Ananas comosus (L), gewonnen. Sie

enthält in Frucht, Stengeln und Blättern größere Mengen dieses Ferments.

Schon lange, bevor man die Enzyme aus der Ananas isolierte, war sie als Heilpflanze bekannt. Unter anderem wurde ihr Saft gegen Diphtherie, eiterige Tonsillitis, Pharyngitis, Würmer und zur Unterstützung der Verdauung verwendet (21). Äußerlich wurde zerdrückte Ananas zur Erweichung der verhornten Epidermis bei Hühneraugen und Schwielen angewandt (36). Klinisch wird es als Antiphlogistikum eingesetzt.

Marcano berichtete erstmals 1891 über das Vorhandensein eines proteolytischen Ferments im Saft der Ananas. Im gleichen Jahr wurde das Enzym unter dem Namen Bromelain von R.H. Chittenden durch Ausfällung aus dem Saft der Frucht isoliert (21). Das heute handelsübliche Bromelain wird aus den Stengeln der Ananas gewonnen (24) und als stem-bromelin (St. Br.) bezeichnet.

b) Chemische und physikalische Eigenschaften

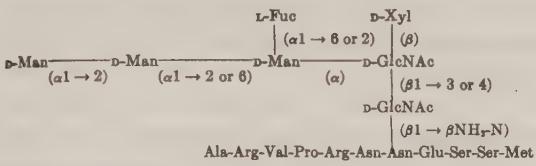
Eine intensive Erforschung der Bromelaineigenschaften erfolgte unter anderem durch Willstätter, Maschmann, Bergmann und Balls (35, 20, 7, 5).

Bromelain ist eine Endopeptidase. - Wie man aus chromatographischen und elektrophoretischen Untersuchungen weiß, setzt sich das Bromelain aus drei, möglicherweise auch vier proteolytischen Fermenten zusammen, die sich in ihrer Substratspezifität und dem optimalen pH ihrer enzymatischen Aktivität nur geringfügig von einander unterscheiden (22).

Das pharmazeutisch verwandte, gereinigte Bromelain-Stem bromelin (St. Br.) - ist ein basisches Glycoprotein mit einem annähernden Molekulargewicht von 33.000. Es besteht je Molekül aus einer Oligosaccharidhälfte, die mit der Peptidkette

kovalent verbunden ist. Die vorgeschlagene Struktur für dieses undecaglycopeptid, isoliert aus einem Pepsinauszug von stem bromelin zeigt Abb. 1 (22).

Abb. 1



Das St.Br. besitzt pro Molekül eine reaktive Sulfhydrylgruppe, mittels derer die Hydrolyse der Peptidbindung von Proteinsubstraten katalysiert wird.

Handelsübliches St. Br. ist ein geruch- und geschmackloses, äußerst feines, trockenes Pulver von leicht gelbbrauner Farbe. Es ist gut wasserlöslich, während es in den meisten organischen Lösungsmitteln unlöslich ist. St. Br. ist unter trockenen und kühlen Lagerungsbedingungen stabil und büßt nichts von seiner Aktivität ein. Das Temperaturoptimum in neutraler Lösung liegt zwischen 27° und 60°C. Höhere Temperaturen und mehr säuerliche Bedingungen führen zu einer zunehmenden Inaktivität der proteolytischen Komponenten (24). Der für die proteolytische Aktivität optimale pH-Wert wird von Martin (21) ebenfalls mit pH 7 angegeben.

Die enzymatische Aktivität von St. Br. wird in CDU/mg angegeben.

c) Pharmakologie

Zu den Substraten, die gegen die proteolytische Aktivität von St. Br. empfindlich sind, gehören alle gewöhnlichen Eiweißstoffe wie Gelatine, Casein, Gluten, Kollagen, Elastin, Globuline und Muskeleiweiße. In genügend hoher Dosierung weist Bromelain außerdem die Eigenschaften eines Antikoagulans auf. Mehr als alle anderen proteolytischen Enzyme wirkt es ödem- und entzündungshemmend (21).

Die Prüfung der akuten Toxität von Bromelain hat ergeben, daß die mittlere Dosis letalis (LD_{50}) bei intraperitonaler Verabfolgung 36,7 mg/kg für Mäuse und 85,2 mg/kg für Ratten beträgt. Bei oraler Gabe ließ sich, selbst bei hohen Dosen bis zu 10 g/kg Körpergewicht, weder für Mäuse noch für Ratten eine LD_{50} ermitteln. Hinsichtlich einer chronischen Toxizität und pathologischer Veränderungen an lebenswichtigen Organen, konnten bisher keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden, die man auf die Substanz hätte zurückführen können (21).

3. Problemstellung

Da bisherige tierexperimentelle Untersuchungen zur Nekrolyse von Verbrennungen mit St. Br. immer nur an einzelnen Tieren und nie in größerer Serie durchgeführt worden sind, soll es Aufgabe der vorgelegten tierexperimentellen Studie sein, an Hand einer statistisch aussagefähigen Anzahl von Versuchstieren zu untersuchen, welchen Einfluß Konzentration und Applikationszeitpunkt auf die Wirksamkeit von Bromelain haben. Außerdem sollen allgemeine und lokale Nebenwirkungen untersucht werden.

II. EIGENE VERSUCHE

1. MATERIAL UND METHODE

a) Versuchstiere

Für die Experimente wurden ca. 10 Wochen alte weibliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 200 bis 250 g verwendet. Alle Tiere wurden nach gesetzter Verbrennung - einschließlich der Kontrolltiere - in Einzelkäfigen untergebracht. Während des ganzen Versuchs erhielten sie Wasser und handelsübliches Kunstfutter ad libitum.

Insgesamt wurden bei über 200 Ratten standardisierte Verbrennungen gesetzt und untersucht.

b) Lokalisation, Durchführung und Beurteilung der tierexperimentellen Verbrennung

Die Verbrennung wurde im Bereich des cranialen Dorsums gesetzt. Dieser Bezirk ist besonders günstig, weil dort die Haut den geringsten Bewegungsexkursionen ausgesetzt, für Schnauze und Pfoten am schlechtesten zugänglich und von einheitlicher Qualität ist (4, 15, 28).

Eine standardisierte dermale Verbrennung III. Grades wurde durch einen elektrisch erhitzten, quadratischen Kupferblock erzeugt. Dieser hatte eine Auflagefläche von 19 x 15 mm (285 qmm) und wies in Querrichtung eine leichte Konkavität auf, um einen gleichmäßigen Kontakt zur Rückenhaut der Versuchstiere zu gewährleisten. In Vorversuchen wurden die für eine drittgradige Verbrennung erforderliche Kontaktzeit, Temperatur und Auflagedruck ermittelt: danach erfolgte die standardisierte Verbrennung bei einer thermostatisch kontrollierten

Kupferblocktemperatur von 230°C, einer Kontaktzeit von 7 Sekunden und einem Auflagedruck von 300 g.

Zur Durchführung der Verbrennungen wurden die Ratten zunächst mit Äther narkotisiert, dann nach intraperitonaler Gabe von 0,9 ml des Kurzzeitnarkotikums Methohexital-Natrium[1] auf ein Holzbrett in Bauchlage fixiert, im Bereich des cranialen Dorsums weiträumig elektrisch rasiert und zusätzlich mit einer ca. 2 mm dicken Schicht eines handelsüblichen Enthaarungsmittels (Pilca^{R})[2] chemisch depiliert. - Pilca^{R} entfernt die Haare bis zu einer Tiefe von 2 mm. Sein pH-Wert von 12,5 soll zusätzlich keimreduzierend wirken. - Nach einer Einwirkzeit von 5 - 10 Minuten erfolgte die gründliche Reinigung der enthaarten Haut mit physiologischer Kochsalzlösung, Trocknung mit Gaze-Tupfern und Inspektion auf rasurbedingte Traumatisationen.

Bei der anschließenden Verbrennung entstand stets ein Verbrennungsschorf, der vergrößert durch die Kontraktion der Haut unter der Verbrennung, nach seiner Abtragung zu einem Defekt von ca. 5 % der Gesamthautoberfläche führte. Die durch den thermischen Kontakt erzeugte, umschriebene Hautläsion bot sowohl makroskopisch, als auch histologisch das Bild einer vollständigen, subdermalen Verbrennung (full thickness burn). Randständig zeigte die Verbrennungsstempelmarke einen 1 bis 2 mm breiten, weißlichen Übergangsaum weniger stark thermisch geschädigter Haut. Die anfangs weiche Nekrose wurde zunehmend derber und bot bereits zwei Stunden nach Verbrennung das Bild einer harten, trockenen auf der Subcutis leicht verschieblichen, lederartigen Platte.

---

1) Brevimytal^{R} Natrium, 1 %ige Lösung, Eli Lilly GmbH, 6380 Bad Homburg

2) Pilca^{R}, Firma Olivin, Wiesbaden

c) Salbenherstellung, Dosierung und Applikation

Geprüft wurde die Wirkung von handelsüblichem Bromelain (MI-501/DEFG, Aktivität 1100 CDU/mg)[1].

Als Trägersubstanz diente Decoderm^{R} Basiscreme[2], die folgende Zusammensetzung hat: Polyäthylenglykol-Sorbitanfettsäureester, Cetylstearylalkohol, Glycerinmonofettsäureester, Propylenglykol, Paraffinkohlenwasserstoffanteile, gesättigtes Neutralöl, feindisperse Kieselsäure und Sorbinsäure.

Decoderm^{R} Basiscreme ist eine sogenannte ambiphile Creme, d.h. mit Hilfe einer Kombination von Ö/W und W/Ö-Emulgatoren wird eine ausgezeichnete Mischbarkeit, sowohl mit hydro- als auch lipophilen Stoffen erreicht. Es liegt ein System vor, bei dem keine der beiden Phasen von der anderen eingeschlossen wird, so daß eine Arzneistoffabgabe aus der jeweils inneren Phase erschwert sein könnte. Aus derartigen Salbengrundlagen werden Arzneistoffe im allgemeinen wesentlich besser abgegeben, als aus reinen Ö/W oder W/Ö-Emulsionen. Decoderm^{R} Basiscreme hat einen schwach sauren pH-Wert (25, 26, 34).

Die Bromelain/Decoderm^{R} Basiscreme wurde entsprechend den gängigen Arzneibuchvorschriften hergestellt. Drei verschiedene Konzentrationen kamen zur Anwendung: mit 10, 20 und 35 % Bromelaingewichtsanteil. Es entstanden Präparate von leicht grünbrauner Farbe mit in allen Konzentrationen guter Streichfähigkeit und Haftung. Der pH wurde mit Trispuffer auf 7 eingestellt. Die Aufbewahrung erfolgte bei Zimmertemperatur in mit Schraubdeckeln luftdicht verschließbaren braunen Lichtschutzgläsern. Die Enzymaktivität soll dadurch für mindestens ein Jahr gewährleistet sein (24). Bromelain kann auch

---

1) Bromelina, Miles Marschall, Divisione de la Miles Italiana Cavenago Brianza (MI), Via F.L. Miles 10

2) Decoderm^{R} Basiscreme, E. Merck, 6100 Darmstadt 2

ohne Beeinträchtigung der Aktivität sterilisiert werden.

Die Salbe wurde den Tieren unter Berücksichtigung des jeweiligen Behandlungsbeginns - 2, 24 und 48 h nach der thermischen Schädigung - im wachen Zustand mit dem Finger auf die trockene, makroskopisch nicht infizierte Verbrennung appliziert. Einzeldosis ca. 0,5 g/die. Danach alle 24 Stunden bis zur vollständigen Nekrolyse.

d) Beurteilung der Nekrolyse

Die Verbrennung wurde alle 24 Stunden, jeweils vor der erneuten Salbenapplikation, durch Inspektion makroskopisch auf die beginnende Nekrolyse untersucht. Der Tag, an dem die Nekrose sich spontan ablöste, bzw. ohne Gewaltanwendung leicht abstreifbar war, wurde als endgültige Nekrolysezeit (NZ) definiert und protokolliert.

Ein Teil der Tiere, der mit der besonders wirksamen 35 %igen Bromelainsalbe behandelt wurde, wurde stündlich bis zur endgültigen Nekrolyse beobachtet.

e) Beurteilung von lokalen und allgemeinen Nebenwirkungen

Hinweise für mechanische Beeinflussung der Nekrolyse durch Kratzen, Beißen oder Scheuern führten zum Ausschluß der Tiere. Weiterhin wurde durch Inspektion das Auftreten von lokalen Wundinfekten kontrolliert. Die Enzymwirkung auf die randständige, unverbrannte Epidermis und den Wundgrund, wurde sowohl makroskopisch, als auch mikroskopisch auf pathologische Veränderungen untersucht. Die Histologiepräparate wurden in Paraffin eingebettet und nach LADEWIG gefärbt. Bezüglich der allgemeinen Nebenwirkungen wurde auf den AZ und EZ der Versuchstiere geachtet.

f) Statistik

Die Geschwindigkeiten der fermentativen Abdauung, sowohl hinsichtlich Bromelainkonzentration, als auch Applikationszeitpunkt, gegenüber den Kontroll- und Vergleichsgruppen, wurden durch den zweiseitigen Student-t-Test auf Signifikanz geprüft (29). Jeweils zwei aus den einzelnen Gruppen gebildete Mittelwerte - mittlere Nekrolysezeit (MNZ) - wurden miteinander verglichen. Voraussetzung waren Normalverteilung und ungleiche Varianzen. Die Signifikanzschranken (2p) wurden an Hand der Freiheitsgrade (F) und Prüfquotienten in den Geigy Tabellen (23) aufgesucht. Als Grenzwert wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 % (2p = 0,001) genommen.

g) Gruppeneinteilung und Behandlung

Es wurden 12 Gruppen gebildet:

Gruppe 01: 20 Kontrolltiere wurden mit Decoderm^{R} Basiscreme behandelt.
Beginn: 2 Stunden post laesionem

Gruppe 02: 20 Kontrolltiere wurden mit Decoderm^{R} Basiscreme behandelt.
Beginn: 24 Stunden post laesionem

Gruppe 03: 20 Tiere wurden mit 10 %iger Bromelain/Decoderm^{R} Basiscreme behandelt.
Beginn: 2 Stunden post laesionem

Gruppe 04: 20 Tiere wurden mit 20 %iger Bromelain/Decoderm^{R} Basiscreme behandelt.
Beginn: 2 Stunden post laesionem

Gruppe 05: 20 Tiere wurden mit 35 %iger Bromelain/Decoderm^{R} Basiscreme behandelt.
Beginn: 2 Stunden post laesionem

Gruppe 06: 30 Tiere wurden mit 20 %iger Bromelain/Decoderm^{R} Basiscreme behandelt.
Beginn: 24 Stunden post laesionem

Gruppe 07: 30 Tiere wurden mit 35 %iger Bromelain/Decoderm^{R} Basiscreme behandelt.
Beginn: 24 Stunden post laesionem

Gruppe 08: 20 Tiere wurden mit 20 %iger Bromelain/Decoderm^{R} Basiscreme behandelt.
Beginn: 48 Stunden post laesionem

Gruppe 09: 20 Tiere wurden mit 35 %iger Bromelain/Decoderm^{R} Basiscreme behandelt.
Beginn: 48 Stunden post laesionem

Gruppe 10: 10 Tiere, enthaart, aber unverbrannt, wurden mit 20 %iger Bromelain/Decoderm^{R} Basiscreme behandelt.
Beginn: sofort

Gruppe 11: 10 Tiere, enthaart, aber unverbrannt, wurden mit 35 %iger Bromelain/Decoderm^{R} Basiscreme behandelt.
Beginn: sofort

Gruppe 12[1)]: 5 Tiere wurden mit 35 %iger Bromelain/Decoderm^{R} Basiscreme behandelt.
Beginn: 2 Stunden post laesionem
Inspektion der Nekrolysewirkung: stündlich

2. ERGEBNISSE

Gruppe 01:
20 Kontrolltiere; 2h p.l. Decoderm^{R} Basiscreme.

Die als Salbengrundlage für den Wirkstoff Bromelain verwandte Decoderm^{R} Basiscreme wurde erstmalig 2h nach der Verbrennung auf die Nekrosen aufgetragen. Erste makroskopisch sichtbare Zeichen der beginnenden Nekrolyse zeigten sich zwischen dem 4. und 5. Behandlungstag. Die Nekrosen wurden unter der Salbe zunächst deutlich weicher, begannen sich langsam am Rand zu demarkieren, um dann entweder stückweise oder als ganze aus-

---

1) keine statistische Auswertung

getrocknete Platten abgestoßen zu werden. Die mittlere Nekrolysezeit (MNZ) betrug 9,65 Behandlungstage. Infektionen oder Blutungen im Wundbett traten nicht auf. Keine Veränderungen des EZ und AZ (Abb. 2).

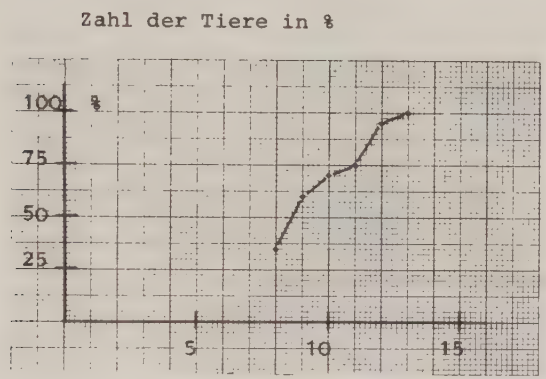


Abb. 2

Gruppe 02:
20 Kontrolltiere; 24h p.l. Decoderm^{R} Basiscreme

Die Lokalbehandlung mit Decoderm^{R} Basiscreme setzte 24h nach der Verbrennung ein. Erste Anzeichen der beginnenden Nekrolyse traten am 5. Behandlungstag auf. Die MNZ betrug 10,6 Tage. Makroskopische Zeichen lokaler Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet (Abb. 3).

Auf Grund einer größeren Varianz in dieser Gruppe ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zur Gruppe 01.

Zahl der Tiere in %

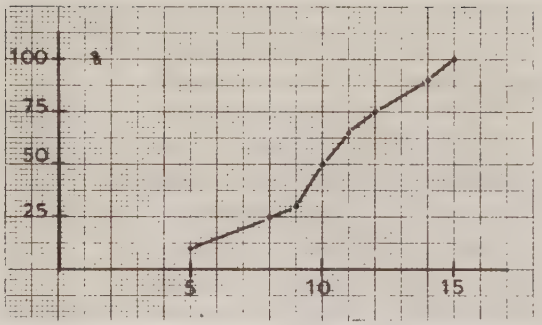


Abb. 3

Zeit bis zur totalen Nekrolyse
in Tagen

Gruppe 03:
20 Tiere; 2h p.l. 10 %ige Bromelain/Decoderm^{R} Basiscreme

Innerhalb von 24 Stunden zeigten zwei von zwanzig Tieren einen Behandlungserfolg in Form einer totalen Nekrolyse (NT). Das Wundbett war sauber und gut vascularisiert, ohne Hinweis für Infekt oder Schädigung der unverbrannten Haut. Die anderen Tiere zeigten deutliche Zeichen der beginnenden Nekrolyse. Die mittlere Nekrolysezeit betrug 2,5 Tage (Abb. 4). Bei der Weiterbeobachtung der Tiere nach NT bot das Wundbett das Bild intensiv einsetzender Heilungstendenz mit rascher Granulation und Epithelisierung.

Die Geschwindigkeit der enzymatischen Wundreinigung war gegenüber der Kontrollgruppe signifikant beschleunigt.

Zahl der Tiere in %

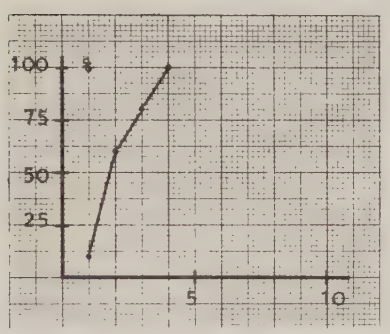


Abb. 4

Zeit bis zur totalen Nekrolyse
aller Tiere in Tagen

Gruppe 04:
20 Tiere; 2h p.l. 20 %ige Bromelain/Decoderm^{R} Basiscreme

Bereits 24 Stunden nach Auftragen des Versuchpräparates boten 85 Prozent der Tiere das Bild der vollständigen Wundreinigung. Makroskopisch ein bräunlicher, schmieriger Belag, der sich mit einem Tupfer leicht entfernen ließ. Die Andauung gesunder Substanz oder lokale Hämorrhagien wurden nicht beobachtet.

Die MNZ betrug 1,15 Tage (Abb. 5).

Zahl der Tiere in %

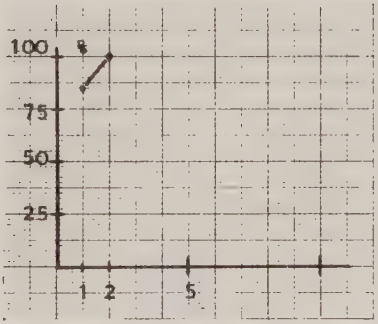


Abb. 5

Zeit bis zur totalen Nekrolyse
aller Tiere in Tagen

Gruppe 05:
20 Tiere; 2h p.l. 35 %ige Bromelain/Decoderm^{R} Basiscreme

24 Stunden nach erstmaliger Applikation des 35 %igen Bromelain wurde bei allen Versuchstieren eine vollständige Nekrolyse festgestellt. Zeichen für lokale oder allgemeine Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Das aus Wundgrund und Wundrändern mittels Biopsie entnommene Material zeigte bei der histologischen Untersuchung keine weitergehende als dem thermischen Hitzeschaden entsprechende Schädigung. Wundgrund und Wundränder zeigten lediglich entzündliche Zellinfiltrate, die bei Bakterienabwesenheit als entzündliche Reaktion auf das Enzym oder nekrotische Gewebsteile gewertet werden müssen.

Auf Grund unserer Kriterien zur Beurteilung der Nekrolysezeit mußte die MNZ mit 1,0 Tag angenommen werden.

Fünf Ratten (Gruppe 12) wurden hinsichtlich des Fortschreitens der Nekrolyse stündlich beobachtet und fotografiert. Makroskopische Anzeichen der beginnenden Nekrolyse wurden nach drei Stunden festgestellt. Das vollständige Debridement war nach 9 bis 12 Stunden abgeschlossen. Schädliche lokale oder allgemeine Nebenwirkungen traten nicht auf. Die Weiterbeobachtung der Wunden zeigte intensiv einsetzende Granulation und gute Epithelisierung vom Rande her.

Gruppe 06:
30 Tiere; 24h p.l. 20 %ige Bromelain/Decoderm^{R} Basiscreme

Erste Anzeichen beginnender Nekrolyse wurden bei einigen Tieren bereits 24 Stunden nach der ersten Salbenapplikation beobachtet. Nach vier Behandlungstagen betrug der NT-Anteil 70 Prozent der Tiere. Mit einer MNZ von 3,8 Tagen war die Nekrolyse in dieser Gruppe signifikant langsamer, als die in der entsprechenden Gruppe 04 mit dem Behandlungsbeginn 2h p.l. (Abb. 6).

Nebenwirkungen lokaler oder allgemeiner Art traten nicht auf.

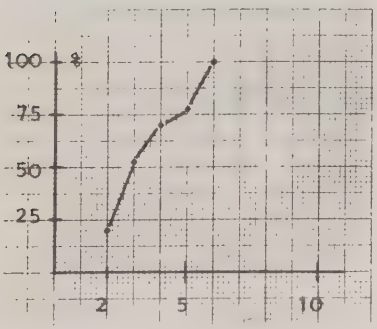


Abb. 6

Gruppe 07:
30 Tiere; 24h p.l. 35 %ige Bromelain/Decoderm^{R} Basiscreme

Innerhalb 24 Stunden war bei drei Tieren dieser Gruppe der Hautdefekt sauber abgedaut. Fast alle anderen Tiere boten an den Rändern ihrer Verbrennungen ebenfalls Zeichen der beginnenden Nekrolyse. Nach 48 Stunden betrug der NT-Anteil 64 Prozent der Versuchstiere. 1,966 Behandlungstage wurden als mittlere Nekrolysezeit errechnet (Abb. 7).

Makroskopisch und histologisch boten Wundbett und angrenzende Hautbezirke, wie bei der Gruppe 05, keinen Hinweis für eine schädliche Nebenwirkung des Bromelain. Außerdem kein Hinweis für eine Beeinträchtigung des EZ und AZ.

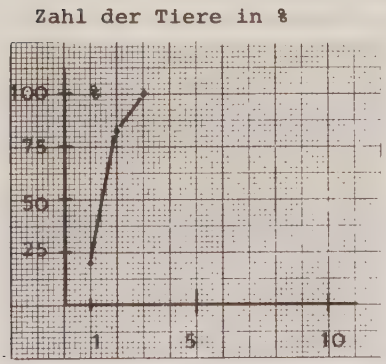


Abb. 7

Gruppe 08:
20 Tiere; 48h p.l. 20 %ige Bromelain/Decoderm^{R} Basiscreme

Das Zeitintervall zwischen Setzung der Verbrennung und erster Salbenapplikation betrug 48 Stunden. Die unbehandelten Nekrosen boten auch 48h p.l. noch keinen Anhalt für eine Demarkierung.

Nach zweitägiger Behandlung sah man bei allen Tieren Zeichen einer beginnenden Nekrolyse. Bei fünf Tieren war der Schorf ganz abgedaut. Die MNZ betrug 3,85 Tage (Abb. 8).

Nebenwirkungen lokaler oder allgemeiner Art traten nicht auf.

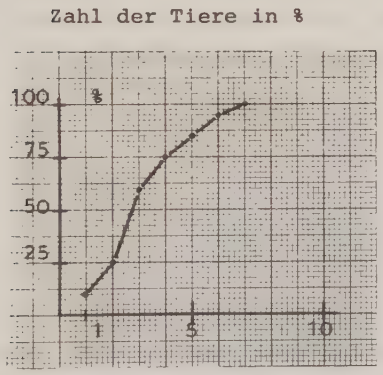


Abb. 8

Gruppe 09:
20 Tiere; 48h p.l. 35 %ige Bromelain/Decoderm^{R} Basiscreme

Nach zwei Tagen Therapie lag der Anteil der vollständig abgedauten Nekrosen bei 70 Prozent. Als MNZ errechneten wir 1,85 Behandlungstage. Im Vergleich zur entsprechenden Gruppe 07 bestand keine Signifikanz (Abb. 9).

Makroskopisch imponierte das nekrotische Material als schmierige, gelbe Masse, die sich mit einem Tupfer leicht abwischen ließ. Darunter fand sich eine stets gut vascularisierte Muskelfaszie. Die Andauung lebenden Gewebes oder lokale Hämorrhagien wurden nicht beobachtet. Eine Beeinträchtigung des E- und AZ war nicht erkennbar.

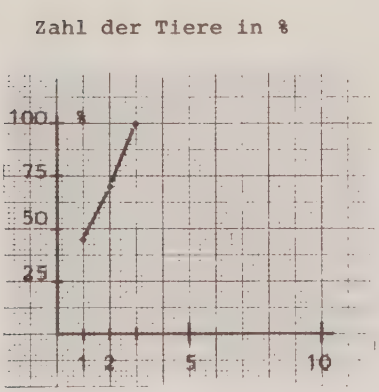


Abb. 9

Zeit bis zur totalen Nekrolyse in Tagen

Gruppe 10:
10 Kontrolltiere; enthaart, aber unverbrannt

Die 10 Tiere dieser Gruppe wurden zehn Tage lang mit dem 20 %igen Bromelain in Decoderm^{R} Basiscreme behandelt. Während der Behandlung machten die Tiere einen ruhigen und unbeeinträchtigten Eindruck. Einige Ratten fügten sich Kratzspuren zu, die aber außerhalb des umschriebenen Behandlungsareals lagen. Die Orte der Salbenapplikation waren während und nach der Behandlung frei von sichtbaren Hautläsionen.

Die histologische Untersuchung der behandelten und der angrenzenden unbehandelten Hautbezirke ergab keinen Hinweis für eine Nekrose. Es fanden sich nur einige Keratolysen und Mikroabszesse in der Hornschicht, die auch Folge der Enthaarungsprozedur sein können und makroskopisch nicht sichtbar wurden.

Gruppe 11:
10 Kontrolltiere; enthaart, aber unverbrannt, behandelt mit 35 %iger Bromelain/Decoderm^{R} Basiscreme

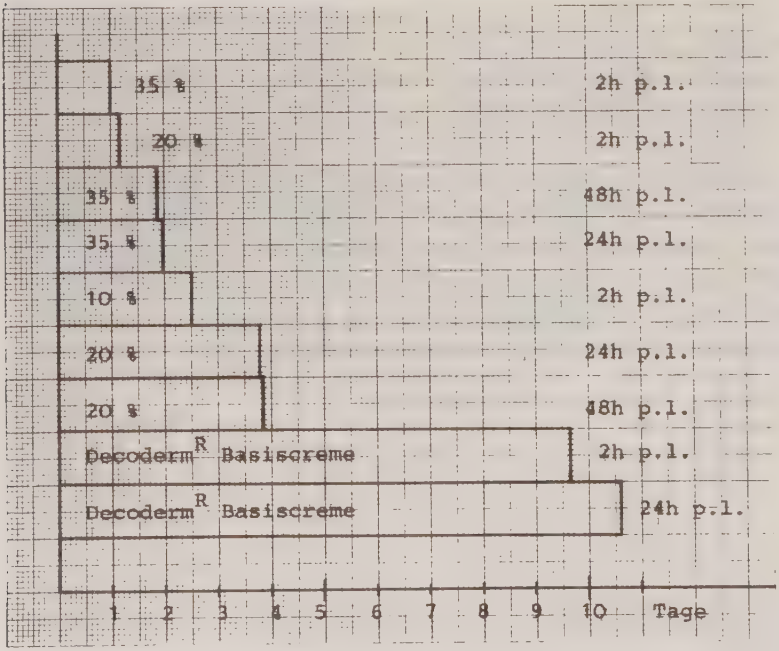
Sieben Tiere fügten sich während der Behandlung Kratzspuren zu, die aber außerhalb des Behandlungsareals lagen. Bei weiterer Beobachtung heilten diese infektionslos aus. Makroskopisch sichtbare Nebenwirkungen lokaler oder allgemeiner Art traten nicht auf. Die histologische Untersuchung ergab wie bei Gruppe 10 keine gravierenden pathologischen Veränderungen.

Tab. 1:
Zusammenfassung der "Mittleren-Nekrolyse-Zeiten" (= MNZ), ($\bar{x}$)

	MNZ	Streuungsbreite (Sx)
Gruppe 01:	9,65 Tage	± 1,725
Gruppe 02:	10,6 Tage	2,945
Gruppe 03:	2,5 Tage	0,95
Gruppe 04:	1,15 Tage	0,365
Gruppe 05:	1,0 Tage	0,0
Gruppe 06:	3,8 Tage	1,471
Gruppe 07:	1,966 Tage	0,615
Gruppe 08:	3,85 Tage	1,891
Gruppe 09:	1,85 Tage	0,875

Abb. 10

Graphischer Vergleich der mittleren Nekrolysezeiten:



Statistische Ergebnisse des Student-T-Test:

Tab. 2: Signifikanz hinsichtlich der Bromelainkonzentrationen

%	Prüfquotient (bei Freiheitsgraden)	P-Value
Gruppe 01/03	16,2372 (30)	0,001
Gruppe 01/04	94,7929 (28)	0,001
Gruppe 01/05	22,4255 (18)	0,001
Gruppe 03/04	5,9323 (25)	0,001
Gruppe 03/05	7,0612 (19)	0,001
Gruppe 04/05	1,8378 (19)	0,101 - 0,05
Gruppe 02/06	9,5615 (26)	0,001
Gruppe 02/07	12,9246 (20)	0,001
Gruppe 06/07	6,30038 (39)	0,001
Gruppe 08/09	4,83058 (27)	0,001

Tab. 3: Signifikanz hinsichtlich des Applikationszeitpunktes

h	Prüfquotient (F)	P-Value
Gruppe 01/02	1,2448 (31)	0,30 - 0,20
Gruppe 04/06	9,4408 (34)	0,001
Gruppe 04/08	6,2696 (20)	0,001
Gruppe 06/08	0,0998 (35)	0,95 - 0,90
Gruppe 05/07	8,60325 (29)	0,001
Gruppe 05/09	4,3443 (19)	0,001
Gruppe 07/09	0,514218 (32)	0,30 - 0,20

3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurde die nekrolytische Wirkung von Bromelain auf standardisierte subdermale Verbrennungen von 200 Ratten untersucht.

Die Versuche wurden unter drei Gesichtspunkten durchgeführt: 1. Welche Konzentration ermöglicht eine optimale Therapie. 2. Wie wirkt sich ein früher Therapiebeginn auf die Debridmentzeit aus. 3. Lokale und allgemeine Nebenwirkungen.

Die mittleren Nekrolysezeiten wurden in der Tabelle 1 zusammengefaßt. Die statistischen Ergebnisse in den Tabellen 2 und 3 einander gegenübergestellt.

Es fand sich eine signifikante Verkürzung der Nekrolysedauer nach Bromelainbehandlung im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Durch die Wahl eines frühen Therapiebeginns wurde eine weitere deutliche Steigerung der Bromelainwirksamkeit erreicht.

Der Zeitpunkt der vollständigen Nekrolyse betrug nach täglicher Applikation der reinen Docerderm^{R} Basiscreme im Mittel 10,6 Tage, mit 20 %igem Bromelain in Decoderm^{R} Basiscreme lag er bei 3,8 Tagen und mit der 35 %igen Konzentration bei 1,9 Tagen.

Wurde die Therapie bereits 2 statt 24 Stunden nach der Verbrennung begonnen, so betrug die mittlere Nekrolysezeit bei der Salbengrundlage 9,6 Tage, mit 10 %igem Bromelain in Decoderm^{R} Basiscreme 2,5 Tage, mit 20 %igem Bromelain 1,1 Tage und mit 35 %igem Bromelain weniger als 24 Stunden.

Wurde die Therapie erst nach 48 Stunden begonnen, so beobachteten wir die vollständige Nekrolyse mit 20 %igem Bromelain in Decoderm^{R} Basiscreme nach 3,8 Tagen und mit der 35 %igen Konzentration nach 1,8 Tagen.

Es zeigte sich, daß durch die Steigerung der Konzentration noch eine signifikante Verbesserung der Bromelainwirksamkeit möglich ist, wenn der Therapiebeginn erst später, also nach 24 bzw. 48 Stunden erfolgen kann. Bei einem frühen Applikationsbeginn, wie er in unserer Versuchsreihe mit 2 Stunden angenommen wurde, stellten wir eine beträchtliche Zunahme der Wirkung fest. Die Erhöhung der Konzentration von 20 auf 35 % bewirkt hier nur noch eine nicht mehr signifikante Steigerung der Wirksamkeit.

Bei keinem der mit Bromelain oder Salbengrundlage behandelten Tiere fanden sich Hinweise für allgemeine Nebenwirkungen bezüglich Allgemein- oder Ernährungszustand. Auch fehlten makroskopische oder histologische Hinweise für eine über den ursprünglichen Hitzeschaden hinausgehende Beeinträchtigung des Wundgrundes und der benachbarten unverbrannten Haut.

III. DISKUSSION

Der chirurgische Grundsatz, abgestorbenes Gewebe so bald wie möglich zu entfernen, ist auch das Prinzip des chemischen Debridements. Endziel ist die Schaffung eines einwandfreien Wundbettes zur plastischen Deckung (2).

Es war Aufgabe der vorgelegten tierexperimentellen Arbeit, an Hand einer statistisch aussagefähigen Anzahl von Versuchstieren zu untersuchen, welchen Einfluß Salbenkonzentration und Therapiebeginn auf die Wirksamkeit von Bromelain bei subdermalen Verbrennungen haben.

Für die Wahl des geeigneten Versuchstieres fanden sich in der Literatur verschiedene Hinweise. Levine (19) zitiert Arbeiten von Altemeier, Gochener, Hamit, Howes und Webster, die die Wirksamkeit von Bromelain an Guinea-Schweinen, Ratten und Hasen untersuchten. Er selbst (18, 19) und Levenson (17) untersuchten Bromelain an Hausschweinen, Hunden und Ratten. Bei den jungen Tieren dieser Gattungen soll der Zeitablauf von Schorfbildung und spontanem Debridement in etwa dem Menschen entsprechen.

Für unser Laboratoriumsmodell wählten wir ca. 10 Wochen alte weibliche Wistar-Ratten.

Voraussetzung für die stabile Abdauungsaktivität von Bromelain ist die Wahl der geeigneten Salbengrundlage. Je nach Trägersubstanz ist ein erheblicher Aktivitätsverlust des Bromelains bekannt. Levenson (17) und Klein (14) berichteten über Versuche mit 50 %igen Bromelainkonzentrationen, für die sie 0,9 % NaCl als Trägersubstanz wählten. In-Vitro-Versuche von Levine (19) an Hampshire-Landrace Schweinen zeigten aber, daß wässerige Bromelainlösungen und Wasser-in-Öl Emulsionen nur eine unbefriedigende Wirkung auf subdermale Verbrennungs-

nekrosen haben. Sie sind instabil und müssen stets frisch bereitet werden. Die W/Ö Emulsion behindert die Freisetzung des gut wasserlöslichen Bromelain. Die von uns in Vorversuchen untersuchte W/Ö Emulsion: Wollwachsalkoholsalbe (nach DAB 7) bestätigte dies durch ihr völlig inaktives Verhalten.

Keine Einschränkung der Aktivität fand Levine (19) dagegen mit Ö/W Emulsionen (Vanishing Cream, Cheeseborough Pond's Inc., New York). Sie setzen wasserlösliche Wirkstoffe rasch und vollständig frei. Levenson (17) bestätigte dieses. Er verwendete ebenfalls eine Ö/W Emulsion: Pond's Oily Skin Treatment, Cheeseborough Pond's Inc., New York.

Wir wählten als Rezepturgrundlage eine neuartige, sogenannte ambiphile Creme (Decoderm^{R} Basiscreme, E. Merck, Darmstadt), die in unseren Vorversuchen zusammen mit Bromelain die größte Enzymaktivität ermöglichte. Die Präparate zeichneten sich durch gute Streichfähigkeit, Haftung und Stabilität aus.

Wird diese Salbe 24 Stunden p.l. aufgetragen, so zeigt die Auswertung unserer Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit der unterschiedlichen Bromelainkonzentrationen, eine signifikante Überlegenheit im Vergleich zu den nur mit der Salbengrundlage behandelten Tieren. Am wirksamsten war das Bromelain in seiner 35 %igen Form. Die niedrigeren Konzentrationen führten zu einer deutlichen Abnahme der Nekrolyseaktivität.

Unsere Ergebnisse bestätigen die Beobachtungen von Levenson (17), Levine (18, 19) und Klein (13, 14).

Levenson (17) verwendete mit Trispuffer auf pH 7,4 eingestellte Präparate (in Pond's Oily Skin Treatment) mit Konzentrationen zwischen 2,5 und 50 Prozent. Dabei fand er eine sogenannte Dosis : Antwort-Beziehung (dose : response relationship) zwischen Konzentration und Nekrolysezeit. Die Debri-

dementdauer beim Schwein schwankte von Stunden (25 - 50 %) über Tage (10 - 20 %) bis zu Wochen (2,5 - 5 %). Bei der Behandlung von subdermalen Nackenverbrühungen an Sprague-Dawley Ratten mit 50 %iger Bromelaincreme kam es innerhalb von 24h zu einer vollständigen Nekrolyse. Dabei variierte die Debridementdauer in Abhängigkeit zum Rattenalter, möglicherweise in Relation zur zunehmenden Dicke und Verhornung der Haut. Bei sehr hohen Konzentrationen (50 %) fand er lokale Nebenwirkungen in Form von leichten Hämorrhagien. Diese wurden auch von Levine (19) bestätigt.

Er verglich die Wirkung von Bromelain-600 in 2,5 und 50 %iger Konzentration auf subdermal verbrannte Schweinehaut. Die Nekrolysezeit betrug im Vergleich zu 20 Tagen bei der Kontrollgruppe, 11,2 beziehungsweise 1 Tag. Mit dem doppelt so aktiven Bromelain-1200 bei der 50 %igen Konzentration sogar nur 8 Stunden.

Bei Köhnlein (15) war dagegen das Debridement mit Bromelain erst nach 8 Tagen abgeschlossen. Mit Hilfe eines Okklusivverbandes dauerte die Nekrolysezeit jedoch nur 8 Stunden. Es fehlen allerdings Angaben über Enzymaktivität, Herkunft und Zubereitung des Bromelain.

Eine weitere, wesentliche Steigerung der Bromelainwirksamkeit ermöglicht die Wahl eines sehr frühen Therapiebeginns. Wir fanden signifikante Unterschiede für die Nekrolysezeiten, wenn der Applikationsbeginn bereits 2 statt 24 Stunden nach der Verbrennung lag. Es zeigte sich aber auch, daß bei optimaler Konzentration ein späterer Behandlungsbeginn - 48 Stunden p.l. - noch gute Ergebnisse erlaubt.

In den Arbeiten von Klein, Levenson und Levine (13, 14, 17, 18, 19) finden sich nur spärliche Hinweise zu diesem Thema. Fast alle machen keine genauen Angaben über den Zeitpunkt des Therapiebeginns.

Klein (14) berichtet, daß ähnliche Ergebnisse erzielt wurden, wenn die Applikation von Bromelain bis zum 5. Tag nach der Verbrennung verzögert wurde. Levenson (17) gibt die persönliche Mitteilung von Klein wieder, daß er in einem Selbstversuch eine 50 %ige Bromelainlösung unmittelbar nach drittgradiger Verbrennung am Oberschenkel angewendet habe. Daraus resultierte innerhalb weniger Stunden eine vollständige Nekrolyse.

Eine 50 %ige Br.-Lösung aufgetragen auf eine 12h alte subdermale Verbrennung bei einem drei Wochen alten Schwein, bewirkte unter einem Okklusionsverband innerhalb einer Stunde eine vollständige Nekrolyse (14). Levenson (17) empfiehlt als den optimalen Zeitpunkt für den Einsatz des Br.-Debridements die frühe Phase nach der Schädigung, vor der spontanen Verschorfung und Entstehung von Granulationsgewebe, das der enzymatischen Wirkung von Bromelain besser widerstehen könnte. Er verweist außerdem auf Blutungen, die auftraten, wenn Bromelain auf granulierende Flächen appliziert wurde.

Wurde durch multiple Incisionen der Verbrennungsschorf aufgelockert, resultierte wieder eine Beschleunigung der Nekrolyse.

Die, durch einen frühen Therapiebeginn mit 35 % Bromelain in Decoderm^{R} Basiscreme erreichte sehr rasche, totale Beseitigung der nekrotischen Bezirke, kann unseres Erachtens die von Altemeier (1), Hummel (12) und Köhnlein (15) beschriebene Gefahr der Bakteriämie mit nachfolgender Sepsis wesentlich vermindern. Wir fanden für das Bromelain eine indirekte antibakterielle Wirkung durch die schnelle Säuberung der Wunde und damit Entfernung des Bakteriennährbodens.

Bakteriologische Untersuchungen von Levine und Levenson (17, 19) zeigten, daß bei Bromelain behandelten Nekrosen keine signifikante Änderung in Art und Menge der bakteriologischen

Besiedlung zu erwarten ist. Kramer (16) war bei seinen vergleichbaren Versuchen mit dem Einsatz von zusätzlichen Antibiotika sehr zurückhaltend, ohne Nachteile zu sehen.

Bei den von uns an 200 Ratten durchgeführten Untersuchungen fanden sich keine Hinweise für Wundinfekte oder Zeichen einer Sepsis.

Daß die Kombination mit einem Antibiotikum ohne wesentliche Aktivitätsverluste möglich ist, wird von Levenson für Silbersulfadiazine, Neomycinsulfat und Tetracycline beschrieben (17).

Levenson's ausführliche Untersuchungen zur systemischen Toxität von Bromelain ließen weder signifikante Abweichungen hämatologischer noch blutchemischer Art erkennen (17). Martin (21) erwähnt die dreimonatige Verfütterung von bromelainhaltiger Kost. Die histologische Untersuchung der Organe zeigte keine signifikante Veränderung, die man auf die Substanz hätte zurückführen können.

Die von Klein, Levenson und Levine (14, 17, 19) bei der 50 %igen Bromelain-Konzentration übereinstimmend beobachteten lokalen Hämorrhagien, traten bei der von uns als optimal erachteten 35 %igen Br.-Konzentration nicht auf.

Bezüglich lokaler und allgemeiner Nebenwirkungen fanden wir weder makroskopische noch histologische Hinweise für eine Beeinträchtigung. Eigene histologische Untersuchungen an Wundrändern und Wundgrund ergaben keine weitergehende Schädigung durch das Enzym, als der thermischen Schädigung entsprach. Bakterien wurden nicht nachgewiesen.

Auch die mehrtägige Behandlung enthaarter, unverbrannter Haut mit Bromelain zeigte keine signifikante Veränderung. Es fan-

den sich lediglich einige auf die Hornschicht beschränkte Keratolyte und Mikroabszesse, die aber auch Folge der Enthaarungsprozedur sein können und makroskopisch nicht sichtbar wurden. Levenson beobachtete bei der Anwendung von 50 %igem Bromelain auf durch den Enthaarungsprozeß bedingten Hautläsionen ein flüchtiges Erythem (17).

Bromelain erwies sich damit auch in einer größeren Serie von Tierversuchen als ein ungefährliches und höchst wirksames Enzym zum effektiven und gleichzeitig selektiven Debridement subdermaler Verbrennungsnekrosen.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

An 200 subdermal verbrannten Ratten wurde die effektive und selektive Nekrolyseaktivität von Bromelain in Abhängigkeit von Konzentration und Therapiebeginn untersucht.

In Übereinstimmung mit Klein (13, 14), Levenson (17) und Levine (18, 19) fanden wir bei allen untersuchten Bromelain-Konzentrationen im Vergleich zu Kontrollgruppen eine signifikante Steigerung der Abdauungsgeschwindigkeit. Diese war bei der 35 %igen Konzentration besonders deutlich.

Erstmals wurde auch systematisch der Einfluß des Therapiebeginns auf die Nekrolysezeit untersucht. Die Debridementdauer verkürzte sich signifikant, wenn der Applikationsbeginn bereits 2 statt 24 oder 48 Stunden nach dem Trauma lag. Damit fanden wir Vermutungen von Levenson (17) und Klein (14), die einen möglichst frühen Therapiebeginn fordern, bestätigt.

Im Gegensatz zu der von Altemeier (1), Hummel (12) und Köhnlein (15) beschriebenen Gefahr der Sepsis beim enzymatischen Debridement, konnten weder Zeichen lokaler Wundinfektion noch generalisierter Sepsis beobachtet werden.

In Übereinstimmung mit Levenson (17) fanden wir weder lokale noch allgemeine Hinweise für Nebenwirkungen. Durch eigene histologische Untersuchungen wurde bewiesen, daß durch Bromelain gesundes Gewebe nicht zerstört wird.

Das von uns untersuchte Bromelain in der ambiphilen Salbengrundlage der Decoderm^{R} Basiscreme, erwies sich damit im Tierexperiment als ein höchst wirksames und ungefährliches Enzym, das bei optimaler Konzentration und frühzeitigem Einsatz, zu einem raschen und vollständigen Debridement subdermaler Verbrennungsnekrosen führt.

Herrn Professor Dr. med. E. Kern danke ich für die Übernahme des Korreferates und die Möglichkeit an seiner Klinik zu arbeiten.

Herrn Privatdozent Dr. med. P. Klaue danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn cand. med. G. Dilbat und Herrn cand. med. G. Hinke danke ich für die wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Tierversuche.

V. LITERATURVERZEICHNIS

1. Altemeier, W.A. Coith, R., Colbertson, W., Tytell, A.: Enzymatic debridement of burns. Ann. Surg. 134: 581 (1951)

2. Anderl, H., Bauer, M., Ioannovich, J.: Erfahrungen mit der tangentialen Frühexzision dermaler Verbrennungen. Chir. Praxis 18: 57 (1974)

3. Artz, C.P., Moncrief, J.A.: The treatment of burns. W.B. Saunders Company, Philadelphia (1969)

4. Bailey, B.N.: Standardization of experimental burns in the laboratory rat. Tex. Rep. Biol. Med. 20: 9 (1962)

5. Balls, A.K., Thompson, R.R., Kies, M.W.: Bromelain. Properties and Commercial Production. Ind. Eng. Chem. 33: 950 (1941)

6. Beard, J., Cooper, G., Hodge, G.B.: Enzymatic debridement in local treatment of burns. Am. J. Dis. Child. 65: 909 (1943)

7. Bergmann, M., Fruton, J.S., Fraenkel-Conrat, H.: On Proteolytic Enzymes. XV. Regarding the General Nature of Proteolytic Enzymes. J. Biol. Chem. 119: 35 (1937)

8. Connell, J.F., Rousselot, L.M.: The Use of Enzymatic Agents in the Debridement of Burn and Wound Sloughs. Surg. 30: 43 (1951)

9. Ganzoni, N., Frei, E., Smahel, J., Zellweger, G.: Zur Exzision der Verbrennung. Helv. chir. Acta 41: 221 (1974)

10. Groves, A.R., Lawrence, J.C.: The tangential excision of burns: An experimental study using an animal model. Injury 3: 30 (1971)

11. Howes, E.L., Mandel, I., Zaffuto, S., Ackermann, W.: The use of clostridium histolyticum enzyms in the treatment of experimental third degree burns. Surg. Gynec. Obstet. 109: 177 (1959)

12. Hummel, R.P., Kautz, P.D., Mac Millan, B.G., Altemeier, W.A.: The continuing problem of sepsis following enzymatic debridement of burns. J. Trauma 14: 572 (1974)

13. Klein, G.K.V.: Enzymatic Debridement of Third Degree Burns in Animals with Bromelain. A Preliminary Report. Maine Med. Assoc. 55: 169 (1964)

14. Klein, G.K.V.: Enzymatic Debridement with Bromelain a Pineapple Plant Protease. Trans. 3rd Intern. Congr. Res. Burns, Prague, Sept. 20 - 25, 1970, p. 171 edited by P. Matter et al., H. Huber, Bern, Switzerland 1971

15. Köhnlein, H.E., Dietrich, F.: Experimente zur lokalen Verbrennungsbehandlung. Chir. plastica 1: 207 (1972)

16. Kramer, G.: Zur Behandlung schwerer Weichteilverletzungen mit Varidase^{R}. Mschr. Unfallheilk. 60: 331 (1957)

17. Levenson, S.M., Kan, D., Gruber, C., Crowley, L.V., Lent, R., Watford, A., Seifter, E.: Chemical Debridement of burns. Ann. Surg. 180: 670 (1974)

18. Levine, N., Seifter, E., Levenson S.M.: Enzymatic Debridement of Burns. Surg. Forum 22: 57 (1971)

19. Levine, N., Seifter, E., Connerton C., Levenson, S.M.: Debridement of Experimental Skin Burns of Pigs with Bromelain, a Pineapple-Stem Enzyme. Plast. Reconstr. Surg. 52: 413 (1973)

20. Maschmann, E.: Beiträge zur Aktivierung pflanzlicher Proteinasen. Z. Physiol. Chem. 228: 141 (1934)

21. Martin, G.J., Ehrenreich, J., Asbell, N.: Bromeline; Proteasen aus Ananas mit antiödematöser Wirkung. Exp. Med. Surg. 20: 3 (1962)

22. Murachi, T.: Bromelain Enzymes. Methods in Enzymology XIX, 273 - 284, edited by Perlmann, G.E. and Lorand, L., Academic Press, New-York - London (1970)

23. N.N.: Wissenschaftliche Tabellen (Geigy), 7. Auflage 32 (1968)

24. N.N.: Product Information "Bromelain", Miles Kali-Chemie GmbH & Co. KG,

25. Nürnberg, E.: Aspekte der Entwicklung von Emulsionssystemen. Arzneim.-Forsch. (Drug. Res.) 18: 11 (1968)

26. Nürnberg, E.: Beitrag zur Kenntnis ambiphiler Cremesysteme. Pharm. Ztg. 116: 1466 (1971)

27. Richards, C.E., Feller, I.: Grid Escharotomy for Debriding Burns. Surg. Gynec. Obstet. 137: 843 (1973)

28. Rosenthal, S.M.: Basket technique for producing standard thermal injury in mice. J. Trauma 1: 560 (1961)

29. Sachs, L.: Angewandte Statistik. Springer Verlag. Heidelberg - New-York - Berlin (1973)

30. Sherry, S., Fletcher, A.P.: Proteolytic enzymes: a therapeutic evaluation. Clin. pharmacol. Ther. 1: 202 (1960)

31. Schoenenberger, G.A., Allgöwer, M., Burkhardt, F., Müller, W., Städtler, K., Zellner, P.: Pathogenetische Bedeutung eines spezifischen kutanen Verbrennungstoxins für Infektionen und Spätmortalität nach schweren Verbrennungen. Zbl. Chri. 99: 1089 (1974)

32. Schoenenberger, G.A., Allgöwer, M., Kremer, B., Städtler, K.: Neue Gesichtspunkte zur Verbrennungskrankheit. Chirurg 47: 1 (1976)

33. Silverstein, P., Ruzicka, F.J., Helmkamp, G.M., Lincoln, R.A., Mason, A.D.: In vitro evaluation of enzymatic debridement of burn wound eschar. Surgery 73: 15 (1973)

34. Tronnier, H., Koch, E.: Über den Einfluß lokaler Behandlung auf die Epithelisierung experimenteller Defekte an der menschlichen Haut. Hautarzt 26: 370 (1975)

35. Willstätter, R., Grassmann, W., Ambros, O.: Blausäure-Aktivierung und Hemmung pflanzlicher Proteasen. Zweite Abhandlung über pflanzliche Proteasen. Z. Physiol. Chem. 151: 286 (1926)

36. Wingrave, W.: The Pineapple as a Digestive Aid. Lancet 1: 1859 (1902)

Lebenslauf

Name:	Ulrich Schmelzer
Geburtstag:	8.7.1948
Geburtsort:	Lübeck
Religion:	ev. luth.
Vater:	Theodor Schmelzer, Oberamtsrat
Mutter:	Käthe Schmelzer, geb. Weihmann
Familienstand:	verheiratet seit 7.6.1978
Ehefrau:	Jitka Schmelzer, Zahnärztin
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Volksschule:	Ostern 1955 bis 1959, Volksschule Schlutup
Gymnasium:	Johanneum zu Lübeck, Ostern 1959 bis zum Abitur im Juni 1968
Praktikum:	als Apothekerpraktikant vom August 1968 bis zum Juli 1970 in der Priv. Apotheke Reinfeld. - Dann als Vorexaminierter bis April 1972 in der Krummesser Apotheke. -
Studium:	ab Sommersemester 1972 Medizinstudium an der Universität Würzburg
Staatsexamen:	Oktober 1978 an der Universität Würzburg Abschluß mit ärztlicher Prüfung
Beruf:	Arzt, ab Januar 1979 als Chirurgischer Assistenzarzt im Elisabeth-Krankenhaus, Kassel

Ulrich Schmelzer

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80